

ПОЛІМЕРАЗНА ЛАНЦЮГОВА РЕАКЦІЯ В ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРИХ НЕЙРОІНФЕКЦІЙ У ДОРΟΣЛИХ

Канд. мед. наук А. В. СОХАНЬ

Харківський національний медичний університет, Україна

Проаналізовано досвід використання полімеразної ланцюгової реакції цереброспінальної рідини у пацієнтів із нейроінфекціями різної етіології. Проведено оцінку етіологічної структури нейроінфекцій у ВІЛ-негативних і ВІЛ-позитивних пацієнтів. Показано, що полімеразна ланцюгова реакція значно підвищує етіологічне розшифрування гострих нейроінфекцій, що дає змогу поліпшити діагностику та ефективність лікування хворих.

Ключові слова: нейроінфекції, полімеразна ланцюгова реакція, етіологічна структура.

Актуальність проблеми гострих нейроінфекцій обумовлена високою частотою тяжкого перебігу захворювань, високою летальністю, збільшенням спектра етіопатогенів та їх резистентності до найбільш розповсюджених антибіотиків, труднощами диференціальної діагностики. Дослідження в цій області в основному присвячені вивченню менінгітів у дітей. Разом із тим до 35–40% випадків менінгіту припадає на дорослих, у яких залишаються недостатньо вивченими питання етіологічної структури, клінічних особливостей та результатів лікування залежно від фону та супровідних захворювань [1–5].

Вибір лікувально-діагностичної тактики неможливий без раціонально організованої, достовірної лабораторної діагностики та етіологічної розшифровки нейроінфекцій. У силу традицій практичної медицини всі менінгіти прийнято розподіляти насамперед за характером змін цереброспінальної рідини (ЦСР) на гнійні і серозні. Вважається, що у хворого з гнійними нейроінфекціями етіологія захворювання є бактеріальною, а із серозними — вірусною. Однак цей розподіл умовний і часто призводить до хибних висновків та призначення неадекватного лікування [5–7]. Так, при ранньому початку антибіотикотерапії бактеріального менінгіту гнійна реакція не встигає розвиватися і ЦСР має серозний характер [6]. Водночас при аналізі лабораторних даних у пацієнтів із вірусними менінгітами спостерігається як лімфоцитарний, так і нейтрофільний характер плеоцитозу. Таким чином, питання диференціальної діагностики між бактеріальною та вірусною природою нейроінфекції далеко не у всіх випадках може бути вирішене тільки за характером змін у ЦСР. Тому вкрай важливим є використання лабораторних методів, що дають змогу в найкоротші терміни визначити етіологію нейроінфекції. На сучасному етапі етіологічний діагноз вдається встановити у 10–40% хворих, що, безумовно, недостатньо, негативно відображається на ефективності лікування, сприяє розвитку ускладнень, резидуальних явищ. Це змушує

продовжити пошук нових діагностичних підходів. Завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики в арсеналі практикуючого лікаря з'явився метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що розширює можливості етіологічного розшифрування інфекційних захворювань, оскільки він має високу специфічність, достовірність, швидкість виконання та відносно невисоку вартість [6–9]. До того ж, якщо при бактеріальних нейроінфекціях лікар може сподіватися на виділення збудника бактеріологічними методами, то при вірусних захворюваннях ПЛР є чи не єдиним доступним методом. Недоліком бактеріологічних методів дослідження є тривалий час їх виконання — не менше 3–4 діб. Беручи до уваги, що результат ПЛР може бути отриманий лікарем протягом доби, цей метод потенційно є найбільш інформативним і дає змогу в найкоротший термін скоригувати етіотропну терапію залежно від етіології нейроінфекції [8–11].

Метою нашого дослідження була оцінка діагностичної цінності ПЛР у діагностиці гострих нейроінфекцій у дорослих.

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано всі клінічні випадки гострих нейроінфекцій у дорослих в місті Харкові та Харківській області за 2011–2013 рр. Для встановлення етіології захворювання, окрім бактеріологічних досліджень ЦСР та крові, ми використовували ПЛР для виявлення ентеровірусів, герпесвірусів 1-го і 2-го типів, герпес-зостер, Епштейна — Барр, цитомегаловірусу та герпесвірусу людини 6-го типу у ЦСР хворих із серозними нейроінфекціями. У ВІЛ-інфікованих додатково проводилися дослідження ЦСР на *T. gondii*. При гнійних ураженнях ПЛР ЦСР використовувалася для виявлення *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, які, за літературними даними, є одними з найчастіших збудників гнійних нейроінфекцій у дорослих [4].

За час дослідження було зареєстровано 398 хворих з інфекційними ураженнями ЦНС: із них 313 (78,6%) ВІЛ-негативних і 85 (23,4%) ВІЛ-позитивних пацієнтів. У ЦСР ВІЛ-негативних пацієнтів переважав серозний характер

запалення — у 229 (73,2%) випадках, гнійний — у 84 (26,8%). У групі хворих із серозними нейроінфекціями захворювання мало перебіг середньої тяжкості в 189 (82,5%) випадках, тяжкий — у 37 (16,2%). Летальний кінець відзначався у 3 (1,3%) хворих, у яких було підтверджено герпес-вірусну етіологію захворювання. В 1 померлого пацієнта захворювання було спричинено вірусом Епштейна — Барр, в іншого — герпесвірусом 1-го і 2-го типів, ще в одного — вірусом герпесу людини 6-го типу. ПЛР-дослідження ЦСР було виконано у 140 (61,1%) ВІЛ-негативних хворих. У випадках, коли ПЛР не використовувалась, етіологію захворювання вдалося встановити лише у 4 (5,8%) пацієнтів: у 2 випадках — бактеріологічними методами було виділено *S. pneumoniae*, у 1 — *N. meningitidis*, у 1 — *S. pyogenes*. Водночас при проведенні ПЛР етіологію захворювання в групі серозних нейроінфекцій визначено у 58 (41,4%) хворих. Серед них ДНК ентеровірусів виділено у 18 (43,9%) обстежених хворих, герпесвіруси — у 40 (28,6%). Усі хворі з ентеровірусними нейроінфекціями мали перебіг захворювання середньої тяжкості зі сприятливим перебігом хвороби. Тоді як при герпесвірусних нейроінфекціях захворювання середньої тяжкості відзначалося у 47,5% пацієнтів, тяжкий перебіг — у 45,0%, летальний кінець спостерігався у 7,5% випадків. У структурі герпесвірусних нейроінфекцій у ВІЛ-негативних осіб 28,0% припадало на вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів, 27,0% — вірус Епштейна — Барр, 19,0% — вірус варицелла-зостер, 4,0% — цитомегаловірус і 23,0% — вірус герпесу людини 6-го типу.

У групі гнійних нейроінфекцій у ВІЛ-негативних осіб середній ступінь тяжкості відзначався у 22 (26,2%) випадках, тяжкий — у 52, спостерігалось 10 (11,9%) летальних випадків. Таким чином, незважаючи на значно меншу кількість пацієнтів із гнійними нейроінфекціями, захворювання у них має тяжкий перебіг, у більшості випадків за рахунок частого розвитку ускладнень, в основному — набряку головного мозку.

У групі гнійних нейроінфекцій етіологічне розшифрування захворювання перебувало на низькому рівні — не більше ніж у 60% хворих був виділений збудник захворювання (таблиця). Переважали *N. meningitidis* і *S. pneumoniae* — по 14,3% пацієнтів, *S. aureus* виділений у 13,1% хворих, *H. influenza* — у 3,6%.

Імовірність виділення збудника залежала як від ступеня тяжкості захворювання, так і від відсотка обстежених методом ПЛР хворих. Так, у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості ПЛР

Етіологія гнійних нейроінфекцій у ВІЛ-негативних пацієнтів залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість хвороби	N. meningitidis	S. pneumoniae	H. influenza	S. aureus	Збудник не знайдено
Середньої тяжкості	4,6%	9,1%	0%	4,6%	81,7%
Тяжкий перебіг	15,4%	18,2%	5,8%	15,4%	46,0%
Померлі	30,0%	10,0%	0%	20,0%	40,0%

використано лише у 36,4% хворих, збудник виділено у 18,3% випадків. У хворих із несприятливим перебігом ПЛР проведено у 80,0% випадків, що дало змогу встановити етіологію патології у 60,0% пацієнтів. У всіх хворих із гнійними нейроінфекціями використання загальноприйнятних бактеріологічних та серологічних методів підтвердило етіологію у 27,3%, у той же час методом ПЛР було знайдено ДНК збудника у 40,5% випадків.

У 65 (76,4%) ВІЛ-позитивних пацієнтів зміни в ЦСР мали серозний характер, у 1 (1,2%) — гнійний, а у 19 (22,4%) хворих при наявності клінічних ознак ураження ЦНС і виділенні збудника показники ЦСР відповідали нормі. Етіологію нейроінфекції було встановлено у 77,0% ВІЛ-позитивних осіб. Церебральний токсоплазмоз діагностовано у 20,0% пацієнтів, вірус простого герпесу виділено у 2,0% хворих, цитомегаловірус — у 13,0%, вірус Епштейна — Барр — у 19,0%, вірус варицелла-зостер — у 3%, мікобактерію туберкульозу — у 10%. У 17,0% випадків спостерігалась мікст-нейроінфекція. За винятком хворих на нейротуберкульоз, у всіх випадках етіологію підтверджено методом ПЛР.

Таким чином, на сучасному етапі використання лише загальноприйнятих бактеріологічних та серологічних методів є недостатнім. Метод ПЛР значно підвищує етіологічне розшифрування гострих нейроінфекцій як у ВІЛ-негативних, так і у ВІЛ-позитивних хворих. Незважаючи на характер запальних змін ЦСР, хворих слід одночасно обстежувати методом ПЛР на бактеріальні та вірусні збудники хвороби. У ВІЛ-інфікованих хворих із симптомами ураження ЦНС отримання нормальних показників аналізу ЦСР не виключає нейроінфекції. В таких випадках слід використовувати всі можливі методи ідентифікації збудника, в тому числі ПЛР.

Список літератури

1. Aronin S. I. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing / S. I. Aronin, P. Peduzzi, V. J. Quagliarello // Ann. Intern. Med.— 1998.— № 129.— P. 862–869.
2. Brouwer M. C. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis / M. C. Brouwer, A. R. Tunkel, D. Van de Beek // Clin. Microbiol.— 2010.— № 23.— P. 467–492.
3. Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve

- cases and review / P. Domingo, N. Barquet, M. Alvarez [et al.] // Clin. Infect. Dis.— 1997.— № 25.— P. 1180–1187.
4. *Holmquist L.* Meningitis-related hospitalizations in the United States, 2006. HCUP Statistical Brief. Rockville, MD / L. Holmquist, C. A. Russo, A. Elixhauser // Agency for Healthcare Research and Quality, 2006.
 5. *Pfister H.* Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study / H. Pfister, W. Leiden, K. Einhaupl // Arch. Neurol.— 1993.— № 50.— P. 575–581.
 6. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis / N. Proulx, D. Fréchette, B. Toye [et al.] // QJM.— 2005.— № 98.— P. 291–298.
 7. A surveillance network for meningococcal disease in Europe / C. L. Trotter, M. Chandra, R. Cano [et al.] // FEMS Microbiol. Rev.— 2007.— № 31.— P. 27–36.
 8. Development of a multiplex polymerase chain reaction for detection and typing of major human herpesviruses in cerebrospinal fluid / M. Bergallo, C. Costa, S. Margio [et al.] // Can. J. Microbiol.— 2007.— № 53.— P. 1117–1122.
 9. *Big C.* Viral infections of the central nervous system: a case-based review / C. Big, L. A. Reineck, D. M. Aronoff // Clin. Med. Res.— 2009.— № 7.— P. 142–146.
 10. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system / R. L. DeBiasi, B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Weinberg, K. L. Tyler // J. Clin. Virol.— 2002.— № 25.— P. 5–11.
 11. Improved multiplex-PCR and microarray for herpesvirus detection from / A. J. Jääskeläinen, H. Piiparinen, M. Lappalainen, A. Vaheri // CSF. J. Clin. Virol.— 2008.— № 42.— P. 172–175.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ

А. В. СОХАНЬ

Проанализирован опыт использования полимеразной цепной реакции цереброспинальной жидкости у пациентов с нейроинфекциями различной этиологии. Проведена оценка этиологической структуры нейроинфекций у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов. Показано, что полимеразная цепная реакция значительно повышает этиологическую расшифровку острых нейроинфекций, что позволяет улучшить диагностику и эффективность лечения больных.

Ключевые слова: нейроинфекции, полимеразная цепная реакция, этиологическая структура.

POLYMERASE CHAIN REACTION IN DIAGNOSIS OF ACUTE NEUROINFECTIONS IN ADULTS

A. V. SOKHAN

The experience of using polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid in patients with different neuroinfections was analyzed. The etiological structure of neuroinfections in HIV-negative and HIV-positive patients was assessed. It is shown that polymerase chain reaction significantly increases etiological decoding of acute neuroinfections that can improve the diagnosis and treatment effectiveness.

Key words: neuroinfections, polymerase chain reaction, etiological structure.

Надійшла 08.10.2015